

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России Сергеева Алексея Николаевича на диссертационную работу Зотова Дмитрия Сергеевича на тему «Обоснование комплексного применения мази с гексэтидином и фотодитазином в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией в местном лечении гнойных ран (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 21.2.015.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Актуальность темы исследования

Востребованным направлением хирургии является лечение ран: как первично-гнойных, так и вторичных, являющихся проявлением осложненного течения послеоперационного периода. Актуальность проблемы заживления гнойных ран мягких тканей обусловлена не снижающимся числом повреждений, сопутствующих заболеваний, затрудняющих процесс заживления дефектов, динамично изменяющейся устойчивостью микробной флоры, в том числе внутрибольничной, а также ростом числа оперативных вмешательств. В связи с этим, лечение ран и профилактика раневых осложнений представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему, имеющую важное значение для хирургии по причине снижения трудоспособности и ухудшения качества жизни многих больных.

Лечение ран мягких тканей в некоторых случаях сопряжена с достаточно существенными экономическими затратами. Многочисленные публикации, посвященные вопросам изучения раневого процесса, разработке новых изделий

медицинского назначения и лекарственных препаратов для лечения ран и профилактики раневых осложнений свидетельствуют о неполной удовлетворенности клиницистов имеющимися средствами и сохраняющемся интересе к данной проблеме.

Литературные данные свидетельствуют о перспективности разработки многокомпонентных средств для лечения гнойно-воспалительных процессов, сочетающих противомикробную активность и влияние на скорость регенеративных процессов, в том числе путем ультразвуковой обработки раневой поверхности, фотосенсибилизации мягких тканей и их комбинаций. В связи с этим, тема научно-исследовательской работы, выбранная Д.С. Зотовым, представляется актуальной.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечивается четким определением цели и задач исследования, отражающих глубокое понимание автором изучаемой проблемы. Автором разработан дизайн исследования, предусматривающий изучение раневого процесса на различные сроки после моделирования ран. В работе применены современные методы исследования, результаты которых получены на современном оборудовании и согласуются с опубликованными данными отечественных и зарубежных ученых. Выводы и практические рекомендации соискателя основаны на использовании в эксперименте достаточного количества животных (360 крыс) и сроков наблюдения. Для анализа результатов исследований были использованы статистические программы Microsoft Excel 2013 и «Statistica 10.0». SPSS 23.0. При статистической обработке были применены общепринятые методы статистики, включая критерий Манна-Уитни и Kruskal-Wallis test с последующим сравнением средних рангов по группам.

Полученные в результате выполнения научно-исследовательской работы выводы и практические рекомендации обоснованы и логично следуют из поставленных цели и задач исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Она обусловлена достаточным количеством наблюдений, использований современных методов исследования, грамотностью статистической обработки.

Научная новизна диссертации Д.С. Зотова заключается в том, что автором в эксперименте *in vivo* изучено влияние на заживление гнойной раны иммобилизованных форм гексэтидина, фотодитазина и их комбинаций на метилцеллюлозе. Проведен сравнительный анализ эффективности их применения в различные фазы раневого процесса.

Автором впервые изучено воздействие мазей на основе метилцеллюлозы в сочетании с ультразвуковым и фототерапевтическим методами лечения, доказана эффективность применения иммобилизованного на метилцеллюлозе гексэтидина и фотодитазина в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией. Несомненным преимуществом данной диссертационной работы является разработанное средство для лечения гноино-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек (патент № 2774440, 25.11.2021г.).

Результатом исследования явились сформулированные логичные выводы и практические рекомендации.

Значимость для науки и практики результатов диссертации,

возможные конкретные пути их использования

Диссертационная работа Д.С. Зотова имеет очевидную практическую ценность для хирургии и научную значимость. Для практикующих специалистов важной рекомендацией послужит применение комбинации гексэтидина и фотодитазина на метилцеллюлозе в I фазу раневого процесса, дополненной фотодинамической терапией. Во II фазу раневого процесса к

данной комбинации рекомендовано добавить ультразвуковую терапию. При этом автором определены временные и технические характеристики методов воздействия. Результаты диссертационной работы представляют большой научный интерес. Практические рекомендации четко сформулированы и имеют реальное значение для клинической практики.

Проведенное исследование выявило позитивное влияние комбинированного применения гексэтидина и фотодитазина в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией на лечение экспериментальной гнойной раны, которое проявляется ускорением эпителизации, ранним появлением грануляций, уменьшением времени лечения раны. Данная комбинация может быть рекомендована для продолжения доклинических испытаний в сертифицированных лабораториях. Результаты работы могут быть использованы в экспериментальной практике лабораторий и научно-исследовательских университетов, занимающихся разработкой изделий медицинского назначения, а также в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Личный вклад автора

Личный вклад Зотова Д.С. заключается в постановке цели и задач исследования. Автор участвовал во всех этапах диссертационного исследования: планировании научной работы, разработке дизайна, проведении экспериментальной части, проведении клинической оценки, микробиологического, гистологического исследования, систематизации полученных данных, их статистической обработке и интерпретации. Автором изучена научная литература по теме исследования, самостоятельно написаны и оформлены рукопись диссертации, публикации по выполненной работе.

Содержание и оформление диссертационной работы

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ. Диссертация написана в классическом стиле и изложена на 161 странице машинописного текста. Она включает список сокращений и

условных обозначений, введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», главу, посвященную результатам собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Вторая и третья главы, а также заключение иллюстрированы 76 рисунками (включая микрофотографии, графики и диаграммы) и 22 таблицами. Список литературы содержит 145 источников, в том числе 113 ссылок на работы в российских журналах и 32 – на зарубежные публикации.

Во введении автор аргументирует актуальность изучаемой проблемы и целесообразность ее исследования, определяет цель и задачи, обосновывает научную новизну и практическую значимость. Цель работы автором сформулирована конкретно: «в условиях эксперимента оценить изолированное и комплексное воздействие на течение раневого процесса комбинаций с гексэтидином и фотодитазином в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией». Для её достижения Д.С. Зотов ставит пять задач. По результатам работы считаю цель в полной мере достигнутой, а задачи выполненными.

Первая глава посвящена обзору литературы и представляет собой анализ опубликованных данных по теме диссертации, который выполнен достаточно полно и логично. В обзоре много полезных сведений, касающихся патофизиологических и морфологических основ заживления ран, лечения гнойных ран, а также опыта использования ультразвуковой и фотодинамической терапии при данной патологии. Глава написана на основании изучения и анализа достаточно большого количества литературных источников.

Во второй главе представлены материал и методы выполнения эксперимента *in vitro* и *in vivo*. Методология и методы диссертационного исследования спроектированы в соответствии с фундаментальными принципами и не противоречат нормативным документам, определяющим гуманное обращение с животными (Страсбургской конвенции по защите прав животных (Франция, 1986) и ГОСТу 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Приказ №1700-ст, вступивший в силу 01.08.2015). Обоснованно

использованы как современные, так и традиционные методы, которые позволяют получить информацию о течении процесса заживления раны.

Третья глава «Результаты исследований» состоит из пяти подразделов, освещдающих отдельно результаты определения *in vitro* спектра антимикробной активности исследуемых комбинаций препаратов; результаты клинического течения раневого процесса; результаты планиметрических исследований; микробиологическую и гистологическую характеристики течения раневого процесса. Содержание главы подробно раскрывает результаты экспериментального исследования, где автор оценивает динамику заживления ран в течение 15-ти суток после операции, изучает динамику сокращения площади ран, изучает количество микроорганизмов в 1 г ткани раны, изучает гистологические изменения в ранах, проводит морфометрические измерения.

Производит впечатление досконально выполненный морфологический раздел, сопровождающийся большим количеством высококачественных микрофотографий, доказывающих результаты и выводы автора касательно морфологических аспектов заживления ран в условиях местного применения выбранных лекарственных средств.

В заключении содержится информация, представляющая краткое содержание и основные результаты по каждому из разделов диссертационной работы. Полученные результаты подвергнуты анализу и грамотной статистической обработке, позволяющей сделать обоснованные научные выводы и предложить практические рекомендации.

Рукопись читается с интересом. В целом, работа имеет внутреннее единство и последовательность изложения. Диссертация носит завершенный характер, цель и задачи исследования в полном объеме достигнуты и доведены до логического окончания. Заключение формулирует основные научные положения, которые изложены в главах диссертации. Результаты анализа, представленного в работе, позволяют не сомневаться в сделанных соискателем выводах. Диссертационная работа Д.С. Зотова имеет важное значение для хирургии и направлена на оптимизацию методов лечения гнойных ран с

использованием лекарственных средств, ультразвукового и фотодинамического методов воздействия.

Автореферат полностью соответствует материалам диссертации и имеет общепризнанную структуру, где изложены главные положения диссертационного исследования, выводы, представлен список опубликованных работ.

Полнота изложения основных результатов диссертационного исследования в научной печати и соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Основные положения диссертационного исследования опубликованы в 10 печатных работах, из них 2 публикации – научные статьи из рецензируемых журналов, определенных перечнем Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 работа в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus. Результаты, представленные в диссертационном исследовании, были доложены на конференциях различного уровня. Содержание автореферата полностью соответствует положениям и выводам, изложенными в диссертации. Замечаний по оформлению автореферата нет.

При изучении содержания данной диссертационной работы возникли некоторые **замечания**.

В тексте встречаются неудачные или некорректные выражения, пунктуационные ошибки, смысловые неточности.

В подразделе «1.1 Течение и морфология раневого процесса» обзора литературы автор приводит классификацию, предложенную М.И. Кузиным (1977 г.), что, несмотря на отдельные современные отечественные и иностранные вариации, могло бы найти своё отражение в обзоре. В диссертационной работе Д.С. Зотов стремится создать экспериментальную модель гнойных ран, заживающих по типу вторичного натяжения. В связи с

этим, особенности данного вида заживления ран, с моей точки зрения, следовало осветить в соответствующих подразделах обзора, а также в главе «Материалы и методы исследования» при описании методов исследования течения раневого процесса ран, заживающих вторичным натяжением.

В подразделе «2.2 Методы лечения» автор описывает методики и сроки начала ультразвуковой и фотодинамической терапии. Обращает на себя внимание, что «... ультразвуковую терапию области раны проводили ежедневно, начиная с 4 суток от начала лечения ...», а «...фотодинамическая терапия проводилась ежедневно ..., начиная с 1 суток ...». Для чистоты эксперимента и исключения временного фактора (то есть продолжительности лечения) при использовании методов терапевтического воздействия следовало начать терапию с одинаковых сроков в разных группах животных.

В соответствующих подразделах 2-ой и 3-ей глав описываются метод и результаты изучения количества микроорганизмов в 1 г ткани раны (КОЕ) в различные сроки после нанесения повреждений и их инфицирования взвесью *Staphylococcus aureus* 592. Представляет научный интерес не только количественный, но и качественный анализ микрофлоры гнойной раны, который с увеличением продолжительности наблюдения может меняться, может меняться и чувствительность микробов в составе новых микробных ассоциаций, что способно влиять на течение раневого процесса.

В списке литературы обращает внимание, что из 145 источников 32 (22%) являются иностранными, а 53 (36,5%) работы опубликованы ранее, чем за последние 10 лет. Считаю, что при работе с текстом диссертационной работы можно было бы актуализировать список цитируемых публикаций, в том числе современных и зарубежных авторов.

Имеющиеся отдельные стилистические погрешности и недочеты ни в коей мере не снижают научно-практической ценности проделанной работы. Возникшие при оппонировании замечания не носят принципиального характера, не снижают научной и практической значимости диссертационной работы.

Напротив, данная диссертационная работа вызвала большой интерес, в связи с чем возникли некоторые вопросы:

1. Являются ли представители грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, используемые при определении спектра антимикробной активности комбинаций лекарственных препаратов для местного лечения ран в эксперименте *in vitro*, музейными? Является ли *Staphylococcus aureus* 592, используемый для контаминации ран в эксперименте *in vivo*, музейным? Чем обусловлен выбор данных штаммов микроорганизмов в Вашем диссертационном исследовании?
2. В чем заключается отличие морфологической картины зоны послеоперационных ран, окрашенных по Ван-Гизону, у животных контрольной серии на 10-е сутки (рисунок 13Б) и животных других серий (МЦГ – гексэтидин на метилцеллюлозе, МЦФ – фотодитазин на метилцеллюлозе) на те же сроки после операции (рисунки 38 и 46Б)?

Заключение

Диссертация Зотова Дмитрия Сергеевича на тему «Обоснование комплексного применения мази с гексэтидином и фотодитазином в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией в местном лечении гнойных ран (экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия, выполненная на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи хирургии – разработка новых методов лечения гноино-воспалительного процесса кожи и мягких тканей. Диссертация соответствует специальности 3.1.9. Хирургия, выполнена на высоком методическом уровне и высоко значима для науки и практической медицины.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, выводов и рекомендаций диссертационная работа Зотова Д.С. полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (Собрание законодательства Российской Федерации, 2013, №40, ст. 5074; 2016, №18, ст. 2629; №32, ст. 5125; 2017, № 23, ст. 3347; 2018, № 41, ст. 6260; 2021, №13, ст. 2252), в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 11.09.2021г. № 1539, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой общей хирургии
ФГБОУ ВО «Тверской государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

«30» 11 2022г.

(шифр специальности: 3.1.9. Хирургия)

170100, Тверская область, г. Тверь,
улица Советская, дом 4,
e-mail: info@tvgmu.ru;
тел.: +7 (4822) 32-17-79.

Алексей Николаевич Сергеев

Подпись

Сергеев А.Н.

Ч

учникова

Удостоверяю

нач. управления кадров

